PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:
A61K 9/16, 9/50	A1	WO 96/37195
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. November 1996 (28.11.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH96/00203

(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Mai 1996 (24.05.96)

(30) Prioritätsdaten:
1542/95-6 24. Mai 1995 (24.05.95) CH

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: MEPHA AG [CH/CH]; Domacherstrasse 114, CH-4147 Aesch (CH).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: SCHEIWE, Max, Werner [DE/DE]; Schlossstrasse 59, D-79541 Lörrach (DE). VILLIGER, Thomas [CH/CH]; Schlossbergstrasse 3, CH-4132 Muttenz (CH).

(74) Anwalt: BRAUN, André; Murtengasse 5, CH-4051 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL PELLET FORMULATION

(54) Bezeichnung: NEUE PHARMAZEUTISCHE PELLETFORMULIERUNG

(57) Abstract

A novel pellet formulation containing an acid-unstable substance and TiO_2 and a stomach juice-resistant coating has been developed. The pharmaceutical formulation has a better storage stability than prior art types.

(57) Zusammenfassung

Eine neue Pelletformulierung enthaltend einen säureinstabilen Wirkstoff und TiO_2 und weitere Hilfsstoffe und einen magensaftresistenten Überzug wurden entwickelt. Die pharmazeutische Formulierung weist eine gegenüber dem Stand der Technik erhöhte Lagerungsstabilität auf.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MX**	Mexiko
AT	Österreich	**GE**	Georgien	**NE**	Niger
AU	Australien	**GN**	Guinea	**NL**	Niederlande
BB	Barbados	**GR**	Griechenland	**NO**	Norwegen
BE	Belgien	**HU**	Ungarn	**NZ**	Neuseeland
BF	Burkina Faso	**IE**	Irland	**PL**	Polen
BG	Bulgarien	**IT**	Italien	**PT**	Portugal
BJ	Benin	**JP**	Japan	**RO**	Rumänien
BR	Brasilien	**KE**	Kenya	**RU**	Russische Föderation
BY	Belarus	**KG**	Kirgisistan	**SD**	Sudan
CA	Kanada	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KR**	Republik Korea	**SG**	Singapur
CG	Kongo	**KZ**	Kasachstan	**SI**	Slowenien
CH	Schweiz	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Senegal
CM	Kamerun	**LR**	Liberia	**SZ**	Swasiland
CN	China	**LK**	Litauen	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
CZ	Tschechische Republik	**LV**	Lettland	**TJ**	Tadschikistan
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**TT**	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	**MD**	Republik Moldau	**UA**	Ukraine
EE	Estland	**MG**	Madagaskar	**UG**	Uganda
ES	Spanien	**ML**	Mali	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	**MN**	Mongolei	**UZ**	Usbekistan
FR	Frankreich	**MR**	Mauretanien	**VN**	Vietnam
GA	Gabon	**MW**	Malawi		

NEUE PHARMAZEUTISCHE PELLETFORMULIERUNG

Die Erfindung betrifft eine neue stabile pharmazeutische Pelletformulierung enthaltend Omeprazol und ein Verfahren zur Herstellung dieser Formulierung.

Die pharmazeutischen Wirkungen von Omeprazol auf den Organismus von Lebewesen sind weitgehend erforscht und bekannt. Hingegen bereitete es bisher Mühe, pharmazeutische Formulierungen, die Omeprazol enthalten, über längere Zeit stabil zu halten. Da die Stabilität von Omeprazol von organischen Lösungsmitteln und Feuchtigkeit beeinflusst und dessen Umwandlung von sauer reagierenden Reagentien gefördert resp. von alkalisch reagierenden Reagentien verhindert wird, muss eine oral verabreichbare Omeprazolformulierung mit einem magensaftresistenten Überzug gegen die Wirkung der Magensäure geschützt werden, damit sie im Dünndarm ihre Wirkung entfalten kann.

Üblicherweise enthalten aber magensaftresistente Überzüge sauer reagierende Komponenten, so dass Omeprazol bei Kontaktnahme damit kontinuierlich zersetzt und damit im Laufe der Zeit sowohl sein Aussehen verändern als auch seine Wirkung verlieren würde.

Um diese Nachteile zu vermindern, wurde z.B. versucht, pharmazeutische Formulierungen mit Omeprazol mit zwei Überzügen zu versehen, wobei der innere Überzug eine Barriere gegen den äusseren das Omeprazol zersetzenden magensaftresistenten Überzug und gegen eindringende Feuchtigkeit bilden sollte.

Es hat sich aber gezeigt, dass die Stabilität solcher pharmazeutischen Formulierungen den gewünschten Kriterien nach wie vor nicht genügt, und dass das doppelte Überziehen der Formulierung das Herstellungsverfahren stark verteuert.

Bestätigungskopie

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, eine stabile pharmazeutische Formulierung mit einem Kern enthaltend Omeprazol als Wirkstoff und einem einzigen Überzug zur Verfügung zu stellen, wobei die oben erwähnten Nachteile vermieden werden sollen.

Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, dass sich durch die Zugabe von TiO_2 in den Kern und gegebenenfalls den magensaftresistenten Überzug die Lagerstabilität der erfindungsgemässen Omeprazolformulierung gegenüber Formulierungen aus dem Stand der Technik stark verbessert, und dass dadurch die Verwendung einer als Barriere dienenden separaten Zwischenschicht vermieden werden kann.

Deshalb wird die vorgängig gestellte Aufgabe dadurch gelöst, dass eine pharmazeutische Pelletformulierung mit einem Kern enthaltend Omeprazol in Form seiner freien Base als Wirkstoff und mit einem magensaftresistenten Überzug zur Verfügung gestellt wird, in welcher der Kern und gegebenenfalls der Überzug TiO_2 und weitere Hilfsstoffe enthalten.

Als Hilfsstoffe für die erfindungsgemässe Pelletformulierung kommen z.B. Bindemittel, Sedimentationsverzögerer und pH-Korrigentien, in Frage.

Der Wirkstoff Omeprazol wird in Form seiner freien Base verwendet. Entweder wird er als Starterkerne in Form von groben Omeprazolkristallen, vorzugsweise im Korngrössenbereich von 0,2-0,5 mm oder 0,4-1 mm, vorgelegt, oder feinkristallines (z.B. <50 Mikrometer resp. <10 Mikrometer) oder grobkristallines (z.B. <250 Mikrometer) Omeprazol wird in einer Suspension mit Hilfsstoffen auf Starterkerne, z.B. aus Zucker (Saccharose), welche gegebenenfalls Zusätze, wie Natriumcarboxymethylstärke, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine oder andere dem Fachmann bekannte Verbindungen enthalten, aufgetragen.

Die Suspension oder Lösung, welche auf die Starterkerne aufgetragen wird, enthält in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und einem oder mehreren üblichen organischen Lösungsmitteln oder in einem organischen Lösungsmittel Omeprazol und Hilfsstoffe, insbesondere mindestens ein Bindemittel, mindestens einen Sedimentationsverzögerer, pH-Korrigentien und gegebenenfalls mindestens einen Farbstoff und/oder Farbpigment und/oder eine Verlackung, Gleitmittel/ Antiklebmittel und Suspensionsstabilisatoren/ Verdicker und als Stabilisator zur Verbesserung der Lagerfähigkeit TiO_2.

Als Bindemittel kommen z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Xanthan, Carrageenan-Produkte, Polyvinylacetat, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Stärkekleister oder verflüssigte Wachse einzeln oder in Kombination miteinander in Frage.

Als Sedimentationsverzögerer kommen z.B. hochdisperses Siliciumdioxid, Stärkekleister, Schleime, wie z.B. Tragant, Gummen, z.B. arabischer Gummi, Xanthane, Alginate oder Carrageenan-Produkte allein oder in Kombination miteinander in Frage.

Als pH-Korrigentien kommen z.B. Natriumhydroxid, Salzsäure, Methylglucamin oder Puffersubstanzen, wie z.B. Natriumdihydrogenphosphat oder Dinatriumhydrogenphosphat, in Frage.

Als Farbstoffe oder Farbpigmente resp. Verlackungen kann man z.B. Eisenoxide, Erythrosin, Gelborange S, Tartrazin oder Indigotin verwenden.

Als Gleitmittel/Antiklebmittel kommt insbesondere Talkum und als Suspensionsstabilisator/Verdicker hochdisperses Siliciumdioxid in Frage.

Der Kern einer erfindungsgemässen pharmazeutischen Formulierung enthält Omeprazol in einer Menge von 20-70 Gew.-%, vorzugsweise 30-50 Gew.-%, und Hilfsstoffe und TiO_2 in einer Menge von 80-30 Gew.-%, vorzugsweise 70-50 Gew.-%, jeweils bezogen auf den Kern des Pellets und unter Abzug des Gewichts der Starterkerne.

TiO_2 liegt dabei etwa in einer Menge von 5-40 Gew-%, vorzugsweise 10-30 Gew.-%, bezogen auf Omeprazol, vor.

Die Omeprazol und TiO_2 enthaltende Suspension I kann zusammen mit der gegebenenfalls TiO_2 enthaltenden Suspension II mit einem Gradientensprühverfahren auf die Starterkerne aufgetragen werden. Begonnen wird dieses Verfahren durch Auftragen der Suspension I auf die Starterkerne, worauf man den hohen Anteil an Suspension I kontinuierlich oder diskontinuierlich z.B. durch Verdünnen der Suspension I mit Suspension II soweit vermindert, dass die Suspension resp. Lösung am Ende dieses Verfahrensschrittes praktisch kein Omeprazol mehr enthält.

Nach dem Auftragen der Suspensionen I und II werden die Pellets in der Beschichtungsanlage oder ausserhalb davon getrocknet. Die Trocknung kann durch Einwirken von Gas, direktem Wärmekontakt, Mikrowellen oder Infrarotstrahlung mit oder ohne Vakuum erfolgen.

Nach Trocknen der Pellets wird ein magensaftresistenter Lack aufgetragen, um die Zersetzung der Pellets im Magensaft zu verhindern. Der Lack wird z.B. in Form einer Suspension in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und organischem Lösungsmittel aufgebracht. Er enthält Filmbildner und gegebenenfalls Bindemittel, Sedimentationsverzögerer, pH-Korrigentien und gegebenenfalls Weichmacher und/oder Farbstoffe, Farbpigmente resp. Verlackungen.

Alternativ kann das Verfahren auch so durchgeführt werden, dass die Omeprazol und TiO_2 enthaltende Suspension I auf die Starterkerne aufgetragen und getrocknet wird, und erst danach Suspension II vorzugsweise mittels eines Gradientensprühverfahrens in Kombination mit dem magensaftresistenten Lack auf die Pellets aufgetragen wird.

Wird der magensaftresistente Lack in Kombination mit TiO_2 aufgetragen, liegt die verwendete Menge an TiO_2 dabei etwa im Bereich von 5-30 Gew-%, vorzugsweise etwa 10-20 Gew.-%, bezogen auf Omeprazol, vor.

Falls TiO_2 auch im Überzug verwendet wird, beläuft sich die Gesamtmenge an TiO_2 im Kern und im Überzug auf etwa 10-40 Gew.-%, vorzugsweise etwa 25-35 Gew.-%, bezogen auf Omeprazol.

Als Filmbildner kommen z.B. Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Poly(methacrylsäure, methylmethacrylate) in Frage.

Als Bindemittel eignen sich z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Xanthan, Carrageenan-Produkte, Polyvinylacetat, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Stärkekleister oder verflüssigte Wachse einzeln oder in Kombination miteinander.

Als Sedimentationsverzögerer eignen sich z.B. hochdisperses Siliciumdioxid, Stärkekleister, Schleime, wie z.B. Tragant, Gummen, z.B. arabischer Gummi, Xanthane, Alginate oder Carrageenan-Produkte allein oder in Kombination miteinander.

Als pH-Korrigentien kommen z.B. Natriumhydroxid, Methylglucamin, Salzsäure oder Puffersubstanzen, wie z.B.

Natriumdihydrogenphosphat oder Dinatriumhydrogenphosphat, in Frage.

Als Weichmacher eignen sich z.B. Citronensäureester, wie z.B. Triethylcitrat, Glycerolderivate, wie z.B. Glyceroltriacetat, Salze langkettiger Fettsäuren, wie z.B. Magnesiumstearat, Polywachse, wie z.B. Polyethylenglykol, und/oder Phthalate, wie z.B. Dibutylphthalat.

Als Farbstoffe oder Farbpigmente resp. Verlackungen kann man z.B. Eisenoxide, Erythrosin, Gelborange S, Tartrazin oder Indigotin verwenden.

Die verwendete Lackmenge beträgt etwa 15–80 Gew.-% des Kerns (inkl. Starterkerne).

Die Herstellung der mit einem magensaftresistenten Film überzogenen Pellets erfolgt z.B. im Kesselverfahren, Trommelcoaterverfahren oder vorzugsweise im Wirbelschichtverfahren (z.B. mittels Hüttlin Kugelcoater, Aeromatic, Glatt o.ä.).

Beim Kesselverfahren werden die Starterkerne im Kessel, z.B. Dragierkessel mit zwiebelförmigem Querschnitt, durch Wandbeheizung oder direkt eingeblasenes warmes Gas, z.B. durch ein Tauchrohr oder Tauchschwert oder anderes Rohr, erwärmt, und dann bei rotierendem Kessel und entsprechender laufender Erwärmung mit den Suspensionen resp. Lösungen besprüht.

Beim Trommelcoaterverfahren wird analog zum Kesselverfahren vorgegangen mit der Ausnahme, dass die Starterkerne in eine perforierte Trommel eingefüllt und dort erwärmt und besprüht werden.

Beim Wirbelschichtverfahren werden die Starterkerne in einer Wirbelschichtanlage z.B. des Typs Aeromatic, Glatt,

Kugelcoater Hüttlin o.ä. vorgelegt, mit der Luft oder dem Gas des Wirbelbetts erwärmt und anschliessend bei weiterer Verwirbelung mit den Suspensionen resp. Lösungen besprüht. Im Aufsprühverfahren befindet sich die Düse oder die Düsen oberhalb des wirbelnden Materials, im Unterbettverfahren ist die Düse unterhalb des Wirbelbetts angeordnet. Beim Gleichstromverfahren sprüht die Düse in Durchströmungsrichtung des Gases, beim Gegenstromverfahren umgekehrt.

Nach Trocknung in der Beschichtungsanlage oder in einer separaten Trocknungsanlage wird der magensaftresistente Lack allein oder in Kombination mit der TiO_2 enthaltenden Suspension in einer Anlage, wie oben beschrieben, aufgesprüht, die Pellets mit Überzug sodann getrocknet und die zu kleinen resp. zu grossen Teile durch Sieben oder Windsichten von den Pellets geeigneter Grösse entfernt.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

In einem Wirbelschichtgerät (Aeromatic) wird bei warmer Zuluft 700 g Nonpareilles mit einer Suspension I besprüht, die 37,5 g Hydroxypropylmethylcellulose, 15 g Titandioxid, 18,75 g Dinatriumhydrogenphosphat, 3,75 g hochdisperses Siliciumdioxid und 100 g Omeprazol in 375 g Wasser enthält. Während des Besprühens der Nonpareilles mit der Suspension I wird allmählich eine Suspension II aus 75 g Hydroxypropylmethylcellulose, 11,25 g hochdispersem Siliciumdioxid 18,75 g Dinatriumhydrogenphosphat und 15 g Titandioxid in 1125 g Wasser in die Suspension I hineingegeben und mit dem Besprühen solange fortgefahren, bis die Suspensionen I und II vollständig aufgebracht sind. Die Pellets werden dann mit warmer Luft getrocknet und darauf ein magensaftresistenter Lack aus 150 g Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) , 20 g Triethylcitrat, 15 g Talkum und 10 g

Titandioxid in 1000 g Wasser aufgetragen. Die so entstandenen Pellets werden sodann bei 48°C im Wirbelschichtbett bis zur Gleichgewichtsfeuchte getrocknet und dann auf übliche Art in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 2

In einem Wirbelschichtgerät werden bei warmer Zuluft 420 g Zuckerpellets (Nonpareilles) mit einer Suspension I besprüht, die 66 g Omeprazol, 37,5 g Methylhydroxypropylcellulose, 22,5 g Dinatriumhydrogenphosphat, 4,5 g hochdisperses Siliciumdioxid und 13,5 g Titandioxid in Wasser enthält. Nach Beendigung des Auftragens wird getrocknet.

Die getrockneten Pellets werden darauf im obigen Wirbelschichtgerät mit einer Suspension II aus 25 g Methylhydroxypropylcellulose, 8,8 g Titandioxid, 7,5 g hochdispersem Siliciumdioxid und Salzsäure zur pH-Einstellung auf pH 4,0 in 450 g gereinigtem Wasser beschichtet, wobei langsam und unter Rühren eine Suspension III aus 250 g Eudragit L30D und 10 g Triethylcitrat in 250 g gereinigtem Wasser der Suspension II zugemischt wird. Nach erfolgtem Auftrag wird getrocknet und auf übliche Art in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 3

In einem Wirbelschichtgerät werden bei warmer Zuluft 315 g Zuckerpellets (Nonpareilles) mit einer Suspension I besprüht, die 45 g Omeprazol, 33,8 g Methylhydroxypropylcellulose, 9 g Methylglucamin, 4,5 g Titandioxid und 2 g hochdisperses Siliciumdioxid in 360 g gereinigtem Wasser enthält. Nach Beendigung des Auftragens wird getrocknet. Die Pellets werden anschliessend gemäss Beispiel 2 weiterverarbeitet.

Beispiel 4

Die Stabilität von nach Beispiel 1 hergestellten Omeprazolpellets wurde mit analogen auf dem Markt erhältlichen Omeprazolpellets der Marken ANTRA und SOFEXOL verglichen.

Die weissen Pellets waren jeweils in Hartgelatinekapseln und diese in braune PE-Flaschen abgefüllt. Die Präparate wurden während 6 Monaten bei Temperaturen von 21-25°C (Raumtemperatur) , 31°C (Trockenschrank), 41°C (Trockenschrank) und 40°C (Trockenschrank; relative Feuchte 75%) aufbewahrt und auf ihre Stabilität geprüft.

Es konnte dabei festgestellt werden, dass die 3 Produkte bei Lagerungstemperaturen von 21-25°C, 31°C und 41°C in ihrem Omeprazolgehalt etwa konstant blieben, wobei beim Produkt ANTRA nach 6-monatiger Lagerung bereits bei Raumtemperatur und bei 31°C leichte gelbliche Verfärbugen der Pellets und bei SOFEXOL nach 6-monatiger Lagerung bei einer Temperatur von 31°C gelb-braune Verfärbungen der Pellets festgestellt wurden, wohingegen Verfärbungen beim erfindungsgemässen Produkt bei 6-monatiger Lagerung erst bei 41°C auftraten.

Signifikante Unterschiede im Omeprazolgehalt wurden aber einerseits zwischen den erfindungsgemässen Pellets und andererseits ANTRA resp. SOFEXOL bei einer Lagerungstemperatur von 40°C und relativer Feuchte von 75% festgestellt. Die Daten sind zum besseren Verständnis in der Fig. 1 aufgezeichnet. Gemessen wurde dabei jeweils der Omeprazolgehalt einer Kapsel. Man kann daraus den Schluss ziehen, dass das erfindungsgemässe Produkt wesentlich stabiler als die beiden Referenzprodukte ist.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Pelletformulierung mit einem Kern enthaltend Omeprazol in Form seiner freien Base als Wirkstoff und einen magensaftresistenten Überzug, wobei der Kern und gegebenenfalls der Überzug TiO_2 und weitere Hilfsstoffe enthalten.

2. Pharmazeutische Formulierung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Hilfsstoffe Bindemittel, Sedimentationsverzögerer und pH-Korrigentien verwendet werden.

3. Pharmazeutische Formulierung nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass TiO_2 in einer Menge von 5-40 Gew-%, vorzugsweise etwa 10-30 Gew.-%, bezogen auf Omeprazol, im Kern vorliegt.

4. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass TiO_2 in einer Menge von 10-40 Gew-%, vorzugsweise etwa 25-35 Gew.-%, bezogen auf Omeprazol, im Kern und Überzug vorliegt.

5. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass Omeprazol in einer Menge von 20-70 Gew.-%, und Hilfsstoffe und TiO_2 in einer Menge von 80-30 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht des Kerns ohne Starterkerne, im Kern vorliegen.

6. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass Omeprazol in einer Menge von 30-50 Gew.-%, und Hilfsstoffe und TiO_2 in einer Menge von 70-50 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht des Kerns ohne Starterkerne, im Kern vorliegen.

7. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass der Überzug 15–80 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Kerns inkl. Starterkerne, ausmacht.

8. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1–7, dadurch gekennzeichnet, dass als Bindemittel Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wird.

9. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass als Sedimentationsverzögerer hochdisperses Siliciumdioxid verwendet wird.

10. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1–9, dadurch gekennzeichnet, dass als pH-Korrigentien Dinatriumhydrogenphosphat oder Methylglucamin verwendet werden.

11. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Patentansprüche 1–10, dadurch gekennzeichnet, dass der magensaftresistente Überzug Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat), Triethylcitrat, Talkum und gegebenenfalls Titandioxid enthält.

12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung nach einem der Patentansprüche 1–11, dadurch gekennzeichnet, dass anfänglich eine einen hohen Gehalt an Omeprazol enthaltende Suspension I mit Hilfsstoffen und TiO_2 auf Starterkerne aufgetragen wird, der hohe Omeprazolanteil in der Suspension dann kontinuierlich oder diskontinuierlich durch Verdünnen der aufzusprühenden Suspension mit einer Lösung resp. Suspension II von Hilfsstoffen mit gegebenenfalls TiO_2 soweit vermindert wird, dass das Gemisch an aufzutragenden Suspensionen I und II am Ende dieses Verfahrensschrittes praktisch kein Omeprazol mehr enthält, die so entstandenen Pellets dann getrocknet und

auf übliche Art mit einem magensaftresistenten Überzug versehen werden.

13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung nach einem der Patentansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass eine Omeprazol enthaltende Suspension I mit Hilfsstoffen und TiO_2 auf Starterkerne aufgetragen wird, die so entstandenen Pellets dann getrocknet werden, und dann eine Suspension II enthaltend TiO_2 zusammen mit einem magensaftresistenten Überzug aufgetragen wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/CH 96/00203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/16 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 526 862 (VECTORPHARMA INTERNATIONAL S.P.A.,IT) 10 February 1993 see the whole document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 August 1996	06. 09. 96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Scarponi, U

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/CH 96/00203

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-526862	10-02-93	IT-B-	1251153	04-05-95
		AT-T-	134134	15-02-96
		DE-D-	69208299	28-03-96
		DE-T-	69208299	18-07-96
		ES-T-	2086029	16-06-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/CH 96/00203

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/16 A61K9/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 526 862 (VECTORPHARMA INTERNATIONAL S.P.A.,IT) 10.Februar 1993 siehe das ganze Dokument -----	1-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28.August 1996	06. 09. 96
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scarponi, U

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH 96/00203

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-526862	10-02-93	IT-B-	1251153	04-05-95
		AT-T-	134134	15-02-96
		DE-D-	69208299	28-03-96
		DE-T-	69208299	18-07-96
		ES-T-	2086029	16-06-96